



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07K 5/06, 5/08, A61K 37/02		A1	(11) 国際公開番号  WO 91/12266
			(43) 国際公開日 1991年8月22日(22. 08. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00167		(81) 指定国 AT(欧洲特許), BE(欧洲特許), CH(欧洲特許), DE(欧洲特許), DK(欧洲特許), ES(欧洲特許), FR(欧洲特許), GB(欧洲特許), GR(欧洲特許), IT(欧洲特許), JP, LU(欧洲特許), NL(欧洲特許), SE(欧洲特許), US.	
(22) 国際出願日 1991年2月12日(12. 02. 91)			
(30) 優先権データ 特願平2/34568 1990年2月15日(15. 02. 90) JP			
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書 補正書・説明書	
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 松尾昌昭(MATSUO, Masaaki)[JP/JP] 〒560 大阪府豊中市中核環5-4-12 Osaka, (JP) 萩原大二郎(HAGIWARA, Daijiro)[JP/JP] 〒570 大阪府守口市金田町2-20-11 Osaka, (JP) 三宅 宏(MIYAKE, Hiroshi)[JP/JP] 〒606 京都府京都市左京区浄土寺西田町86 Kyoto, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 植木久一(UEKI, Kyuichi) 〒530 大阪府大阪市北区堂島2丁目3番7号 シンコービル407 植木特許事務所 Osaka, (JP)			

## (54) Title: PEPTIDE COMPOUND

(54) 発明の名称 ペプチド化合物

## (57) Abstract

A tachykinin-antagonistic compound of the following general formula and its salt: R<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-D-Trp(R<sup>2</sup>)-A<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>, wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or an amino protective group, R<sup>2</sup> represents an amino protective group, R<sup>3</sup> represents an aryl-lower alkoxy, N-(lower) alkyl, or N-(lower) alkyl amino group, A<sup>1</sup> represents a single bond or a single amino acid residue, and A<sup>2</sup> represents a single amino acid residue other than Phe.

(57) 要約

この発明は、タキキニン拮抗作用を有する、

一般式：



[式中、

$R^1$  は水素またはアミノ保護基、

$R^2$  はアミノ保護基、

$R^3$  はアル低級アルコキシ基またはN-(低級)

アルキル基またはN-(低級)アルキルアミノ基、

$A^1$  は単結合または1個のアミノ酸残基、 $A^2$  は

Phe 以外の1個のアミノ酸残基

をそれぞれ意味する]

で示される化合物またはその塩に関するものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	ML マリ
AU オーストラリア	FI フィンランド	MN モンゴル
BB バルバードス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GI ギニア	NL オランダ
BG ブルガリア	GB イギリス	NO ノルウェー
BJ ベナン	GR ギリシャ	PL ポーランド
BR ブラジル	HU ハンガリー	RO ルーマニア
CA カナダ	IT イタリー	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SE スウェーデン
CG コンゴー	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SN セネガル
CH スイス	KR 大韓民国	SU ソビエト連邦
CI コート・ジボアール	LI リヒテンシュタイン	TD チャード
CM カメルーン	LK スリランカ	TG トーゴ
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルグ	US 米国
DE ドイツ	MC モナコ	
DK デンマーク	MG マダガスカル	

明細書発明の名称

ペプチド化合物

技術分野

この発明は新規ペプチド化合物およびその塩に関し、さらに詳細には、タキキニン拮抗作用、特にサブスタンスP拮抗作用、ニューロキニンA拮抗作用、ニューロキニンB拮抗作用などの薬理活性を有する新規ペプチド化合物およびその塩、その製造法、ならびにそれらを有効成分とするタキキニン拮抗剤に関するものである。

背景技術

この発明の一つの目的は、タキキニン拮抗作用、特にサブスタンスP拮抗作用、ニューロキニンA拮抗作用、ニューロキニンB拮抗作用などの薬理活性を有する新規かつ有用なペプチド化合物ならびにその塩を提供することである。

この発明の他の目的は、前記ペプチド化合物およびその塩の製造法を提供することである。

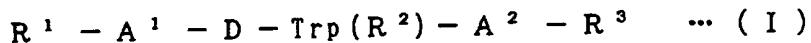
この発明のさらに他の目的は、前記ペプチド化合物ならびにその塩を有効成分として含有するタキキニン拮抗剤を提供することである。

この発明のさらにいま一つの目的は、ヒトまたは動物におけるタキキニン介在性疾患、例えば、喘息、気管支炎、鼻炎、咳、喀痰などの呼吸器疾患；結膜炎、春季カタルなどの眼疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、その他の湿疹様皮膚炎などの皮膚疾患；慢性関節リウマチ、変形

性関節炎などの炎症性疾患；疼痛（例えば片頭痛、頭痛、歯痛、癌性疼痛、背痛等）などの治療または予防に有用な前記ペプチド化合物またはその塩のタキキニン拮抗剤、特にサブスタンス P 拮抗剤、ニューロキニン A 拮抗剤またはニューロキニン B 拮抗剤としての使用を提供することである。  
5

### 発明の開示

この発明の目的化合物は下記一般式（I）で示すことができる。



10 [式中、

$R^1$  は水素またはアミノ保護基、

$R^2$  はアミノ保護基、

$R^3$  はアル（低級）アルコキシ基または

$N - (低級)アルキル - N - アル$

15  $(低級)アルキルアミノ基、$

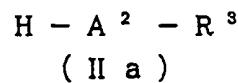
$A^1$  は単結合または 1 個のアミノ酸残基、

$A^2$  は Phe 以外の 1 個のアミノ酸残基

を夫々意味する】

### 発明を実施するための最良の形態

20 この発明の目的化合物（I）は、下記反応式で説明される方法によって製造することができる。

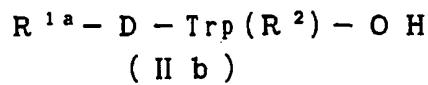
製造法 1

またはアミノ基に

おけるその反応性

5

誘導体またはその塩

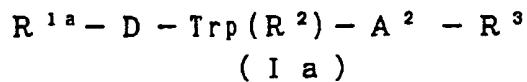


またはカルボキシ基に

10

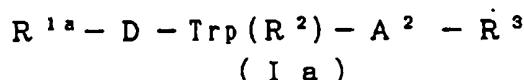
おけるその反応性誘導体

またはその塩



15

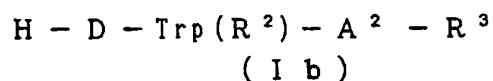
またはその塩

製造法 2

またはその塩

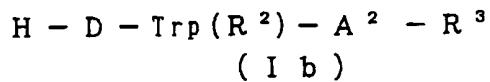
20

アミノ保護基の脱離



またはその塩

25

製造法 3

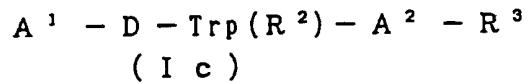
またはアミノ基におけるその  
反応性誘導体またはその塩

5



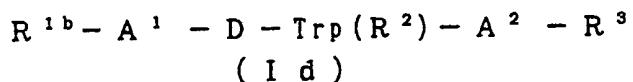
またはカルボキシ  
基におけるその反  
応性誘導体または  
その塩

10



15

またはその塩

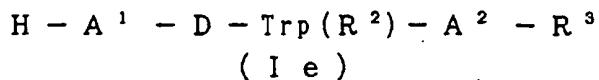
製造法 4

またはその塩

20

アミノ保護基の脱離

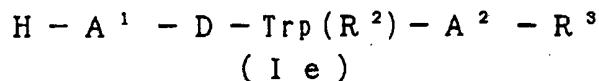
25



またはその塩

製造法 5

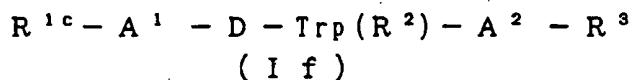
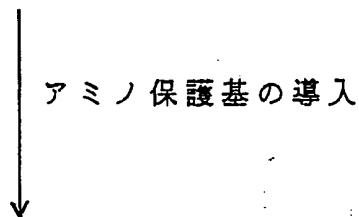
5



またはアミノ基におけるその反応性

誘導体またはその塩

10



またはその塩

15

[上記反応式中、 $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ はアミノ保護基、  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ はそれぞれ前と同じ意味]

20

上記反応式に示した化合物(I a), (I b), (I c),  
(I d), (I e), (I f)はいずれも本発明の目的化合物  
(I)に包含されるものである。従って以下の記述において  
はこれらを総称して単に目的化合物(I)と言うこともある。  
また化合物(II a), (II b), (II c)はいずれも原  
料化合物として用いられるものであって、それらのうちある  
種のものは新規であり、後述の製造例に記載した操作法また  
は常法に従って製造することができる。

25

この明細書を通じてアミノ酸、ペプチド、保護基、縮合剤

等は、この技術分野において普通に使用される IUPAC-IUB  
(生化学命名法委員会)による略号によって示すことにする。

さらにまた特に指示がなければ、アミノ酸およびそれらの  
5 残基がそのような略号によって示される場合には、L型配置  
の化合物および残基を意味し、D型配置の化合物および残基  
はD-なる記載によって示される。

目的化合物(I)の好適な塩類は常用の無毒性塩類であり、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒  
10 石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸  
塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えば塩酸塩、臭  
化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、燐酸塩等の無  
機酸塩のような酸付加塩、または例えばアルギニン、アスパ  
ラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩、または例えば  
15 ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩および例えば  
カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩のよ  
うな金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、  
トリエチルアミノ塩、ビリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘ  
キシリルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩  
20 等の有機塩基塩等が挙げられる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の  
範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下  
詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1個ないし  
25 6個、好ましくは炭素原子1個ないし4個を意味するものと

する。

記号 A<sup>1</sup>において用いられる「アミノ酸残基」における「アミノ酸」とは、脂肪族鎖状炭化水素化合物、脂肪族環状炭化水素化合物、芳香族化合物、または複素環式化合物あるいはそれらの部分的水素付加化合物や脱水素化合物に少なくとも1個ずつのアミノ基とカルボキシ基が置換されている化合物であって、更に任意の置換基を有するものであっても良い。そして特に好適な「アミノ酸残基」とは、上記のような「アミノ酸」から誘導された二価の残基を意味し、そのようなアミノ酸としては、グリシン(Gly)、D-またはL-アラニン(Ala)、β-アラニン(β-Ala)、D-またはL-バリン(Val)、D-またはL-ロイシン(Leu)、D-またはL-イソロイシン(Ile)、D-またはL-セリン(Ser)、D-またはL-スレオニン(Thr)、D-またはL-システィン(Cys)、D-またはL-メチオニン(Met)、D-またはL-フェニルアラニン(Phe)、D-またはL-トリプトファン(Trp)、D-またはL-チロシン(Tyr)、D-またはL-プロリン(Pro)、D-またはL-4-ヒドロキシプロリン(Hyp)、D-またはL-ピログルタミン酸(pGlu)のような中性アミノ酸、D-またはL-グルタミン酸(Glu)、D-またはL-アスパラギン酸(Asp)、D-またはL-β-アスパラギン酸(β-Asp)、D-またはL-グルタミン(Gln)、D-またはL-アスパラギン(Asn)のような酸性アミノ酸、およびD-またはL-リジン(Lys)、D-またはL-アルギニン(Arg)、D-またはL-ヒスチジン(His)、D-またはL-

オルニチン (Orn) 、 D - または L - ピリジルアラニン (Pyrala) のような塩基性アミノ酸が挙げられる。

また記号 A<sup>2</sup>において用いられる「アミノ酸残基」における「アミノ酸」については、記号 A<sup>1</sup>に係る「アミノ酸」として説明したもののうち L - Phe (L - フェニルアラニン) を除くという点以外は全く同様の説明が適用される。従って D - フェニルアラニンや置換基を有する L - フェニルアラニンは A<sup>2</sup>に含まれる。そして好適な「アミノ酸」としては、記号 A<sup>1</sup>に係る好適「アミノ酸」として例示したものの他、 N - メチルフェニルアラニン、更には p - アミノ安息香酸、 o - アミノ安息香酸、 1 - アミノナフタリン - 2 - カルボン酸、 2,3 - ジヒドロインデン - 2 - アミノ - 2 - カルボン酸、 ピロール - 2 - カルボン酸、 3 - ピリジルアラニン、 3 H - インドール - 2 - カルボン酸、 キノリン - 2 - カルボン酸、 1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸等を挙げることができる。

上記の様に例示されたアミノ酸に置換され得る基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、アリール基、アル(低級)アルキル基、複素環式基、複素環(低級)アルキル基などが例示される。

また後述のようなアミノ酸およびペプチドの化学分野で使用され得る通常の保護基のような適当な置換基で置換されても良い。そして低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、ブチル、第3級ブチル、ヘキシル等が例示され、低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキ

シ、ブトキシ等が例示され、ハロゲンとしては弗素、塩素、臭素、沃素が挙げられ、アリール基としてはフェニル、ナフチル等が例示され、アル(低級)アルキル基としてはベンジル、フェネチル等が例示され、複素環式基としては、フルル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チエニル、チアゾリル、チアゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジル、ピリジル、ピラニル、キノリル、イソキノリル等が例示され、複素環(低級)アルキル基としては2-(フラン-2-イル)エチル、2-(オキサゾリン-3-イル)エチル、2-(チオフェン-2-イル)エチル、3-(チアゾリン-3-イル)プロピル、3-(ピロール-2-イル)プロピル、2-(イミダゾリン-2-イル)プロピル等が例示される。

そして特に好適な「アミノ酸」としては、側鎖に芳香族環または複素環を有する $\alpha$ -アミノ酸が挙げられ、さらに好ましくは、3位に芳香族環または複素環を有するアラニン(例えば、N-メチルフェニルアラニン、D-フェニルアラニン、チロシン、3-チエニルアラニン、3-ビリジルアラニン等)、テトラヒドロイノキノリン-3-カルボン酸、2,3-ジヒドロインデン-2-アミノ-2-カルボン酸等が挙げられる。

式「-Trp(R<sup>2</sup>)-」に関しては、これはR<sup>2</sup>がトリプトファン残基のインドール基の1位に置換されている基を意味する。

好適な「アミノ保護基」としては、アミノ酸およびペプチ

ドの化学の分野で使用される常用の保護基、すなわち、例えばトリチル、ベンズヒドリル、ベンジル等のアル（低級）アルキル基、ジニトロフェニル基、例えば1-メトキシカルボニル-1-プロペン-2-イル等の低級アルコキシカルボニル（低級）アルケニル基、例えば1-ベンゾイル-1-プロペン-2-イル等のアロイル（低級）アルケニル基、例えば2-ヒドロキシベンジリデン等のヒドロキシアル（低級）アルキリデン基、例えばトリメチルシリル等のトリ（低級）アルキルシリルのようなシリル化合物、下記アシル基等が挙げられる。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、複素環アシル基、および芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシル基が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、カルバモイル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、例えばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル等の低級アルカンスルホニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル等の低級アルケノイル基、例えばシクロヘキサンカルボニル等の( $C_3 - C_7$ )シクロアルカンカルボニル基、アミジノ基、例えばメトキサリル、エトキサリル、第三級ブトキサリル等の低級アルコキサリル基のような

保護されたカルボキシカルボニル基等のような、飽和または不飽和の非環式または環式アシル基が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル等のアロイル基、例えばベンゼンスルホニル、トシリル等のアレンスルホニル基等が挙げられる。  
5

複素環アシル基としては、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、チアゾリルカルボニル、チアジアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、モルホリノカルボニル等の複素環カルボニル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルヘキサノイル等のフェニル（低級）アルカノイル基のようなアル（低級）アルカノイル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のフェニル（低級）アルコキシカルボニル基、例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のフェノキシ（低級）アルカノイル基等が挙げられる。  
10  
15

複素環基で置換された脂肪族アシル基としては、チエニルアセチル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル、チエニルプロピオニル、チアジアゾリルプロピオニル等が挙げられる。  
20  
25

これらのアシル基はさらに、カルボキシ基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチ

ル、ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基、例えば塩素、臭素、沃素、弗素のようなハロゲン、カルバモイル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等の低級アルカノイル基、例えばベンジル等のアル(低級)アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル等の低級アルキル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばカルボキシメチル、カルボキシエチル等のカルボキシ(低級)アルキル基、例えば第三級ブトキシカルボニルメチル等の保護されたカルボキシ(低級)アルキル基等が挙げられる。

記号  $R^3$  で示される好適な「アル(低級)アルコキシ基」としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、トリチルオキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、ベンズヒドリルオキシ等の基が挙げられる。

同じく記号  $R^3$  で示される好適な「N-(低級)アルキル-N-アル(低級)アルキルアミノ基」としては、N-メチル-N-ベンジルアミノ、N-メチル-N-フェネチルアミノ、N-メチル-N-トリチルアミノ、N-メチル-N-ベンズヒドリルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-フェネチルアミノ等の基が挙げられる。

個々の基については夫々前に説明した通りであるが、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $A^1$ 、 $A^2$  の好ましい実施態様は次の通りである。

$R^1$  は水素: またはアシル基、例えば、カルバモイル基;

例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $\alpha$ -ブロトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基；例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等の低級アルカノイル基；例えばベンジルオキシカルボニル等のモノ、ジまたはトリフェニル（低級）アルコキシカルボニル基等のようなアル（低級）アルコキシカルボニル基；例えばカルバモイルアセチル、スクシンアモイル等のカルバモイル（低級）アルカノイル基；例えばメトキサリル、第三級-ブロトキサリル等の低級アルコキサリル基；例えばジメチルアミノアセチル、ジエチルアミノアセチル、ジエチルアミノプロピオニル等のジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルカノイル基；例えばN-ベンジル-N-第三級-ブロトキシカルボニルアミノアセチル等のN-モノ、ジまたはトリフェニル（低級）アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ（低級）アルカノイル基等のようなN-アル（低級）アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ（低級）アルカノイル基；例えばテトラゾリルアセチル等のテトラゾリル（低級）アルカノイル基、例えばホルムアミドチアゾリルアセチル等の低級アルカノイルアミノチアゾリル（低級）アルカノイル基のようなアルカノイル基上にアシルアミノ基を有していてもよいアシルアミノチアゾリル（低級）アルカノイル基、例えば2-ホルムアミドアセチル、-2-第三級-ブロトキシカルボニルアミノチアゾリル、2-ホルムアミドチアゾリル-2-アセトアミドアセチル等のアルカノイル基上に低級アルコキシカルボニルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基を有してい

る低級アルカノイルアミノチアゾリル（低級）アルカノイル基等のような任意にアシルアミノ基で置換された複素環（低級）アルカノイル基；例えばオキサロ、カルボキシアセチル、カルボキシプロピオニル、カルボキシブチリル、カルボキシバレリル等のカルボキシ（低級）アルカノイル基；例えばヒドロキシアセチル等のヒドロキシ（低級）アルカノイル基；例えば4-モルホリンカルボニル等のモルホリンカルボニル基等のような複素環カルボニル基；例えばメチルカルバモイル、第三級-ブチルカルバモイル等の低級アルキルカルバモイル基；例えばカルボキシメチルアミノアセチル等のカルボキシ（低級）アルキルアミノ（低級）アルカノイル基；例えばベンジルアミノアセチル等のモノ、ジまたはトリフェニル（低級）アルキルアミノ（低級）アルカノイル基等のアル（低級）アルキルアミノ（低級）アルカノイル基；例えばN-第三級-ブトキシカルボニル-N-第三級-ブトキシカルボニルメチルアミノアセチル等のN-低級アルコキシカルボニル-N-低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルアミノ（低級）アルカノイル基等。

R<sup>2</sup>は例えばホルミル、アセチル等の低級アルカノイル基、例えばベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル等のアレーンスルホニル基等のようなアシル基；例えばカルバモイルメチル等のカルバモイル（低級）アルキル基；例えばエトキシカルボニルメチル等の低級アルコキシカルボニル（低級）アルキル基等のようなエステル化されたカルボキシ（低級）アルキル基；例えばカルボキシメチル等のカルボキシ

(低級)アルキル基等。

R<sup>3</sup>は例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ等のモノ、ジまたはトリフェニル(低級)アルコキシ基等のアル(低級)アルコキシ基;または例えばN-メチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノ等のようなN-(低級)アルキル-N-アル(低級)アルキルアミノ基等。

A<sup>1</sup>はグルタミン、セリン、アスパラギン、グルタミン酸、トレオニン、リジン、ヒスチシン、β-アスパラギン酸、オルニチン、グリシン、チロシン、トリプトファン、ヒドロキシプロリン、ピログルタミン酸、β-アラニン、N<sup>5</sup>, N<sup>5</sup>-ジ(低級)アルキルグルタミン、N<sup>6</sup>-トリハロ(低級)アルコキシカルボニルリジン、N<sup>6</sup>-アル(低級)アルコキシカルボニルリジン、N<sup>7</sup>-アレーンスルホニルヒスチジン、N<sup>5</sup>-アル(低級)アルコキシカルボニルオルニチン、N<sup>6</sup>-ハロアル(低級)アルコキシカルボニルリジン、O<sup>3</sup>-アル(低級)アルキルトレオニン、N-低級アルキルトレオニン、グルタミン酸O<sup>5</sup>-トリハロ(低級)アルキル、O<sup>3</sup>-カルボキシ(低級)アルカノイルトレオニン等。

A<sup>2</sup>はグリシン、フェニルグリシン、チロシン、リジン、D-フェニルアラニン、メチルフェニルアラニン、3-ビリジルアラニン、3-チエニルアラニン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、2,3-ジヒドロインデ

ン-2-アミノ-2-カルボン酸等。

次に目的化合物（I）の製造法を以下詳細に説明する。

### 製造法 1

目的化合物（Ia）またはその塩は、化合物（IIa）またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物（IIb）またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物（IIa）のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物（IIa）とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシップの塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；化合物（IIa）とビス（トリメチルシリル）アセトアミド、モノ（トリメチルシリル）アセトアミド、ビス（トリメチルシリル）尿素等のようないわゆるシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物（IIa）と三塩化燐またはホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。

化合物（IIa）およびその反応性誘導体の好適な塩類については、化合物（I）について例示したものを参照すればよい。

化合物（IIb）のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例としては酸塩化物；酸アジ化物；例えばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸

等の置換された磷酸、ジアルキル亜磷酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ビバリン酸、ペンタノ酸、イソベンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド；または例えばシアノメチルエステル、ジメチルイミノメチル[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N=CH-]エステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピベリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性エステル、または例えばN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は使用すべき化合物(II b)の種類によってそれらから選択することができる。

化合物(II b)およびその反応性誘導体の好適な塩類とし

では、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシリアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等のような塩基塩、ならびに化合物（I）について例示したような酸付加塩が挙げられる。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

この反応において化合物（II b）を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N, N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド；N-シクロヘキシリル-N'-(4-ジエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシリル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシリル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド；N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシリルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシリルイミ

ン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜磷酸トリアルキル；ポリ磷酸エチル；ポリ磷酸イソプロピル；オキシ塩化磷（塩化ホスホリル）；三塩化磷；ジフェニルホスホリルアジド；塩化チオニル；塩化オキサリル；例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化磷等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬等のような慣用の縮合剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

反応はまたアルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ビリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行うこともできる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

### 製造法 2

目的化合物(Ib)またはその塩は、化合物(Ia)またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ia)および(Ib)の好適な塩類については、

化合物(I)について例示したものを参照すればよい。

この反応は加水分解、還元等のような常法に従って行われる。

5 加水分解は塩基、またはリューアイス酸を含めた酸の存在下に行うのが好ましい。

好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、それらの金属の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン等のような無機塩基および有機塩基が挙げられる。

15 好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素等の無機酸および例えばピリジン塩酸塩等の酸付加塩が挙げられる。

20 例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸等のようなリューアイス酸を使用する脱離は、例えばアニソール、フェノール等の陽イオン捕捉剤の存在下に行うのが好ましい。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロメタン、テトラヒドロフラン、これらの混合物のような溶媒中で

5

行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応を行うことができる。

脱離反応に適用できる還元法としては化学的還元と接触還元とが挙げられる。

10

化学的還元に使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属、または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せである。

15

接触還元に使用される好適な触媒は、例えば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用の触媒である。

20

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパンオール、N,N-ジメチルホルムアミドのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われ

る。

さらに、化学的還元に使用される上記酸が液体である場合にはそれらも溶媒として使用することができる。さらにまた、接触還元に使用される好適な溶媒としては、上記溶媒およびその他ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のような常用の溶媒またはそれらの混合物が挙げられる。  
5

反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応を行うことができる。

10

### 製造法3

15

目的化合物(Ic)またはその塩は、化合物(Ib)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物(IIc)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(Ib)およびその反応性誘導体の好適な塩類については、化合物(IIa)について例示したものを見ればよい。

20

化合物(IIc)およびその反応性誘導体の好適な塩類については、化合物(IIb)について例示したものを見ればよい。

化合物(Ic)の好適な塩類については化合物(I)について例示したものを見ればよい。

25

この反応は製造法1と実質的に同様にして行うことができ、従ってこの反応の反応方式および例えれば反応性誘導体、

溶媒、反応温度等の反応条件については製造法 1 の説明を参考すればよい。

#### 製造法 4

目的化合物 (I e) またはその塩は、化合物 (I d) またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この反応は製造法 2 と実質的に同様にして行なうことができ、従ってこの反応の反応方式および例えば塩基、酸、還元剤、触媒、溶媒、反応温度等の反応条件については製造法 2 の説明を参照すればよい。

この脱離反応においては、R<sup>1b</sup>のアミノ保護基および/またはR<sup>3</sup>で示される基に含まれる低級アルキル基がこの製造法の反応中または後処理工程で脱離する場合もあるが、これらもその範囲内に包含される。

#### 製造法 5

目的化合物 (I f) またはその塩は、化合物 (I e) またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩をアミノ保護基の導入反応に付すことにより製造することができる。

この反応は製造法 1 と実質的に同様にして行なうことができ、従ってこの反応の反応方式および例えば反応性誘導体、溶媒、反応温度等の反応条件については製造法 1 の説明を参考すればよい。上記製造法によって得られた化合物は粉碎、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿等のような常法により単離、精製することができる。

化合物(Ⅰ)およびその他の化合物は不斉炭素原子に基づく1個以上の立体異性体を含んでいてもよく、そのような異性体およびそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に包含されるものとする。

5       目的化合物(Ⅰ)およびその塩は、タキキニン拮抗作用、特にサブスタンスP拮抗作用、ニューロキニンA拮抗作用、ニューロキニンB拮抗作用などの薬理活性を有するので、タキキニン介在性疾患、例えば、喘息、気管支炎、鼻炎、咳、喀痰などの呼吸器疾患；結膜炎、春季カタルなどの眼疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、その他の湿疹様皮膚炎などの皮膚疾患；慢性関節リウマチ、変形性関節炎などの炎症性疾患；疼痛（例えば、片頭痛、頭痛、歯痛、癌性疼痛、背痛等）などの治療または予防に有用である。  
10

15     さらに、この発明の目的化合物(Ⅰ)は、緑内障、ぶどう膜炎などの眼疾患；潰瘍、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、食物性アレルギーなどの消化器疾患；腎炎などの炎症性疾患；高血圧、狭心症、心不全、血栓症などの循環器疾患；てんかん；痙攣性麻痺；頻尿；痴呆；アルツハイマー疾患；精神分裂症；ハンチントン舞蹈病；カルチノイド症候群などの治療  
20     または予防に有用であり、免疫抑制剤としても有用であることが期待される。

25     治療のためにこの発明の化合物(Ⅰ)およびその塩類は、経口投与、非経口投与または外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液状賦形剤のような医薬として許容される担体と混合して前記化合物の一つを有効成分として含有す

る医薬製剤の形で使用される。医薬製剤はカプセル、錠剤、糖衣錠、顆粒、溶液、懸濁液、エマルジョン等とすればよい。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿润剤または乳化剤、緩衝液およびその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

化合物(I)の投与量は患者の年齢および条件によって変化するが、化合物(I)の平均1回投与量約0.1mg、1mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mgの投与で喘息等の治療に有効である。一般的には0.1mg/個体と約1000mg/個体との間の量を1日当たり投与すればよい。

目的化合物(I)の有用性を説明するために、化合物(I)の代表的化合物数種の薬理試験結果を以下に示す。

### 試験法

#### 1. $^3\text{H}-\text{P}$ 物質受容体結合

##### 15 (a) 粗肺膜調製

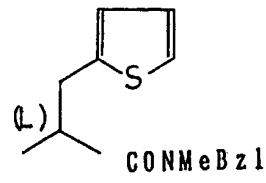
ハートレー系雄性モルモットを断頭により屠殺した。気管および肺を切除し、緩衝液(0.25M シュクロース、50mMトリス HCl、pH7.5、0.1m MEDTA)中ポリトロン(キネマチカ社製)を使用して均質化した。ホモジネートを1000×gで10分間遠心分離して組織片を除去し、上澄液を14000×gで20分間遠心分離してペレットを得た。ペレットを緩衝液(5 mMトリス HCl、pH7.5)中に再懸濁し、テフロンホモジナイザーで均質化し、14000×gで20分間遠心分離して得たペレットを粗膜分画とした。得られたペレットを使用時まで-70℃で貯蔵した。

(b) 調製膜に対する  $^3\text{H}$  - P 物質の結合

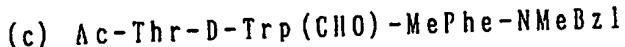
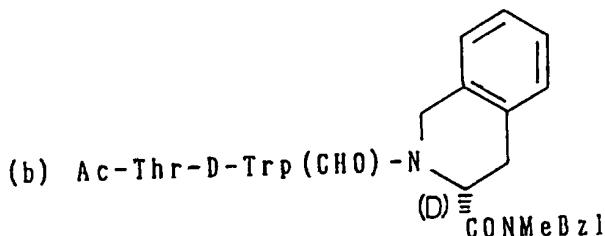
凍結粗膜分画を解凍し、媒質 1 (50 mM トリス-HCl、pH 7.5、5 mM MnCl<sub>2</sub>、0.02% BSA、2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  キモスタチン、4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  リューベブチン、40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  バシトラシン) に再懸濁し、 $^3\text{H}$  - P 物質 (1 nM) を媒質 1 中の膜調製物 100  $\mu\text{l}$  と共に最終容 500  $\mu\text{l}$  で 4 °C、30 分間インキュベートした。イ  
 ンキュベート終了時に、反応混合物を使用前に 0.1 % ポ  
 リエチレンイミンで 3 時間予備処理したワットマン GF/B グラ  
 スフィルターを用いて迅速に吸引濾過した。次いでフィル  
 ターを緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.5) 5 ml で 4 回洗浄し  
 た。放射能をバッカードシンチレーション計数管 (Packard  
 TRI-CARB 4530) 中 5 ml のアクアゾル-2 中で計数した。

試験化合物

15



20



試験結果

試験化合物 (1 μg/ml)	抑制率 (%)
(a)	100
(b)	99
(c)	96

この明細書においては、IUPAC-IUB によって採用されている略号に加えてさらに下記略号を使用した。

10

Ac : アセチル

Ac<sub>2</sub>O : 無水酢酸

Boc : 第三級ブトキシカルボニル

Bzl : ベンジル

DCHA : ジシクロヘキシリルアミン

15

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

Et : エチル

20  
4N-HCl/DOX : 1,4-ジオキサン中 4N 塩化水素

HOBT : N-ヒドロキシベンゾトリアゾール

IPE : イソプロピルエーテル

Me : メチル

NMM : N-メチルモルホリン

25  
TFA : トリフルオロ酢酸

- THF : テトラヒドロフラン
- Tos-Cl : 塩化トシリ（塩化 p - トルエンスルホニル）
- TsOH : p - トルエンスルホン酸（トシリ酸）
- WSC : 1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロ
- 5 ピル) カルボジイミド
- WSC · HCl : 1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロ  
ピル) カルボジイミド · 塩酸塩

さらにこれらの実施例において、アミノ酸残基の側鎖に置

- 10 换基群を有する場合、例えば -Trp- は、式 -Trp(CHO)- で示す。

さらにまたこれらの実施例において、下記の基



- 15 は式 -NMe(BzI) によって示す。

さらにその上にまたこれらの実施例において、MePhe は  
N - メチルフェニルアラニンを意味する。

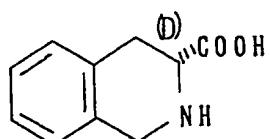
以下実施例に従ってこの発明をさらに詳細に説明する。

### [実施例]

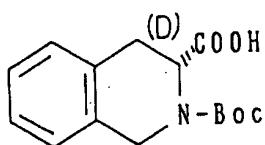
#### 20 製造例 1

(1)

出発化合物 :



目的化合物 :



出発化合物 (3.0g) を水 (35ml) に懸濁し、トリエチルアミン (2.22g) を加える。更にアセトン (10ml) を加え、氷冷下 (Boc)<sub>2</sub>O (4.81g) のアセトン (5ml) 溶液を滴下する。同温で 5 30 分間攪拌した後、冰浴をはずし、更に 4 時間攪拌する。この間にトリエチルアミン (0.44g) とアセトン (15ml) を少しずつ加える。反応液からアセトンを留去し、エーテルで洗浄 10 した後、水層に 1N-HCl を加え酸性とする。酢酸エチルで 2 回抽出した後、抽出液を合わせ、食塩水で 2 回洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮し、残渣に IPE を加え、結晶化させて目的化合物 (3.40g) を得る。

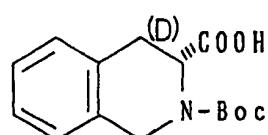
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.48 (9H, s), 3.22 (2H, d, J=6Hz),

15 4.62 (ABq, 4H, J=18Hz), 5.1 (1H, m),

7.20 (4H, s), 7.96 (1H, s)

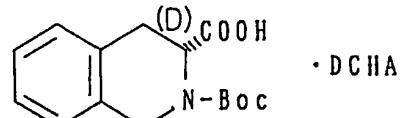
(2)

出発化合物 :



20

目的化合物 :



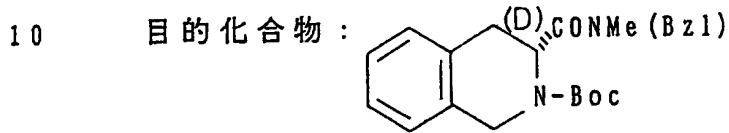
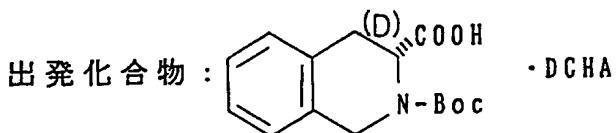
出発化合物 (3.30g) をエーテル (80ml) と酢酸エチル (20 25 ml) の混合溶媒に溶解させた後、DCHA (2.05g) を氷冷下に加

える。結晶析出後約20mlまで濃縮し、IPE(15ml)を加え一夜冷所に静置する。結晶を濾取し、乾燥させて目的化合物(2.1g)を得る。

融点：171 - 172 °C

5 IR(ヌジョール) : 2700 - 2600, 2350, 1695, 1630 cm<sup>-1</sup>

(3)



①出発化合物(2.28g)を10%クエン酸／酢酸エチル間に分配し、有機溶媒層を食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に濃縮し出発化合物の遊離酸(1.46g)を得る。

15 ②上記①で得たものを塩化メチレン(25ml)に溶解させた後、NMM(502.6mg)を加え、更にDMF(4ml)を加えて均一溶液とする。-22~-20°Cに冷却し、クロロギ酸イソブチル(680mg)の塩化メチレン(4ml)溶液を滴下する。同温で20分間攪拌する。更に冷却し、-40°CにてHNMe(Bz1)(605mg)を加えた後、3時間半攪拌し、この間に液温を室温にもどした。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を希塩酸、水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧

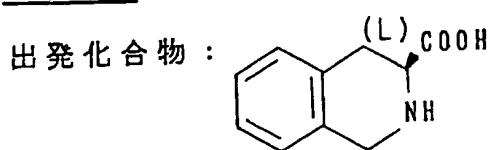
濃縮する。結晶析出後、n-ヘキサンで洗浄し目的化合物(463mg)を得る。

融点：99-100 °C

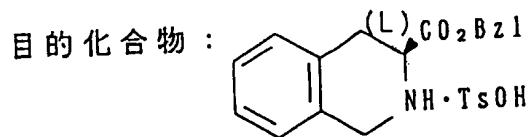
IR(ヌジョール) 1690, 1660 cm<sup>-1</sup>

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.45(9H, s), 3.07(5H, broad)  
4.4-4.9(4H, m), 5.1(1H, m), 7.31(9H, s)

### 製造例 2



10



出発化合物(1.5g)、ベンジルアルコール(4.55g)及び  
15 TsOH·H<sub>2</sub>O(1.76g)を1,2-ジクロロエタン(35ml)に加え加熱し、10時間に亘って脱水還流を行なう。この間  
TsOH·H<sub>2</sub>O(300mg)を追加する。反応液を濃縮し、IPEを加え結晶化して目的化合物(3.76g)を得た。

IR(ヌジョール) : 2650, 2540, 1740, 1225, 1160 cm<sup>-1</sup>

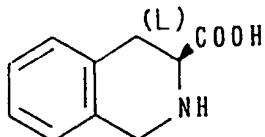
20 NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.30(3H, s), 3.37(2H, d, J=7Hz),  
4.3-4.7(3H, m), 5.17(2H, s), 7.01 and  
7.50(ABq, 4H, J=8Hz), 7.30(5H, s), 6.95-7.4(4H, m),  
9.8(2H, broad)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -39.3° (C=1.046, MeOH)

製造例 3

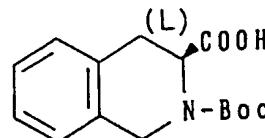
(1)

出発化合物 :



5

目的化合物 :



10

製造例1-(1) と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : 131-140 ℃

IR (ヌジョール) : 2700-2550, 1710, 1170 cm<sup>-1</sup>NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.50 (9H, s), 3.19 (2H, d, J=7Hz),

4.58 (2H, dd, J=16Hz), 5.15 (1H, m), 7.20 (4H, s),

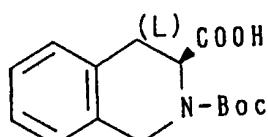
15

9.62 (1H, s)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -9.83° (C=1, MeOH)

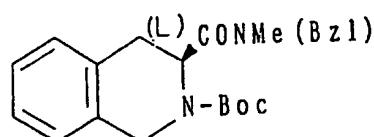
(2)

出発化合物 :



20

目的化合物 :



出発化合物 (3.5g), HNMe(Bz1) (1.53g) 及び HOBT (1.71g) を

25

DMF (35ml) に溶解する。氷冷下 WSC·HCl (2.42g) を加えた後、室温にて 6 時間攪拌し、この間 WSC·HCl (0.24g) を追加する。濃縮後、酢酸エチルで抽出し、2% 塩酸、水、2% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲル (200g) 充填のカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム、次いでクロロホルムとメタノール (50 : 1) の混合溶媒で順次溶出する。目的化合物を含む画分を合わせて減圧濃縮する。残渣をシリカゲル (60g) 充填のカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルと n-ヘキサン [(1/3) ~ (1/1)] の混合溶媒で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせて溶媒で減圧留去し、油状の目的化合物 (4.04g) を得る。

IR (oil): 1690, 1660, 1165 cm<sup>-1</sup>

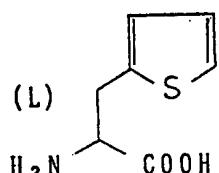
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.50 (9H, s), 3.05 (3H, s), 2.85-3.2 (2H, m), 4.4-5.1 (4H, m), 5.3 (1H, m), 7.2 - 7.5 (9H, m)

MS: m/e = 380

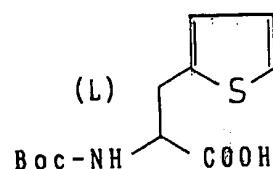
#### 製造例 4

(1)

20 出発化合物: (L)



目的化合物:

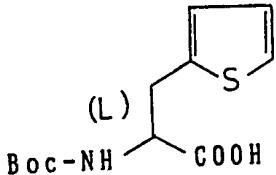


5 製造例1-(1)と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

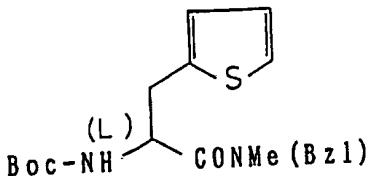
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.25 (s) and 1.42 (s) (9H),  
 3.38 (2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.58 (m) and 5.20 (m) (1H),  
 6.83-7.28 (3H, m), 9.13 (1H, s)

(2)

出発化合物 :



目的化合物 :

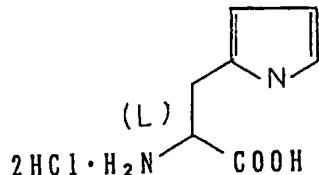


10 出発化合物 (1.59g), HNMe(Bz1) (679mg) 及びHOBT (756mg) の塩化メチレン (25ml) 溶液に氷冷下 WSC·HCl (1.17g) を加える。同温で 1 時間攪拌し、室温でさらに一夜攪拌する。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、水、希塩酸及び食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲル (30g) 充填のカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ溶媒を減圧留去して目的化合物 (2.2g)を得る。

15 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.4 (s) and 1.43 (s) (9H), 2.83 (s) and  
 2.92 (s) (3H), 3.23 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.4-4.6 (2H, m),  
 4.7-5.1 (1H, m), 5.4 (1H, m), 6.8-7.4 (8H, m)

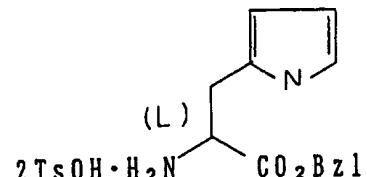
製造例 5

出発化合物 :



5

目的化合物 :



10

出発化合物 (3.02g), 減圧下 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 上 100 °C で 5 時間乾燥させた TsOH (2.17g) 及び Tos-Cl (2.63g) のベンジルアルコール (20ml) 懸濁液を 90 °C の油浴中で 3 時間攪拌下還流し、さらに 1 時間減圧下加熱する。氷冷後エーテルを加え析出するガム状物を分取してエーテルで洗浄・粉末化して目的化合物 (7.0g) を得る。

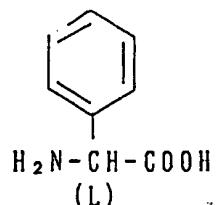
15

NMR (D<sub>2</sub>O, δ) : 2.35 (6H, s), 3.47-3.77 (2H, m), 4.90 and 5.20 (2H, ABq, J=12Hz), 7.0-7.5 (m), 7.6-7.8 (m) and 8.0-8.3 (m) (17H)

製造例 6

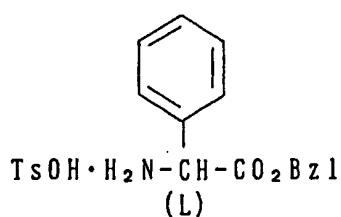
出発化合物 :

20



25

目的化合物 :



製造例 2 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : 188-190 °C

IR (ヌジョール) : 2600-2700, 1750, 1740, 1220,

5 1175 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.31 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.42 (1H, s),  
7.32 (5H, s), 7.5 (5H, s), 7.13 and 7.53  
(4H, ABq, J=8 Hz), 8.93 (3H, broad s)

### 製造例 7

10 (1)

出発化合物 :

目的化合物 :

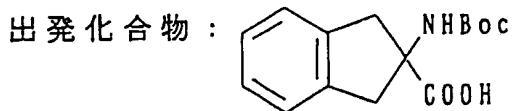
製造例 1-(1) と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : 168 - 168.5 °C (分解)

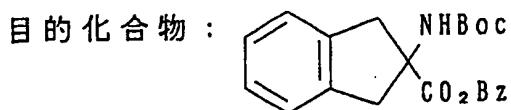
20 IR (ヌジョール) : 3400, 1760, 1660 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.41 (9H, s), 3.21 and 3.68 (4H, ABq, J=16 Hz),  
5.3 (1H, broad), 7.21 (4H, s), 9.43 (1H, broad)

(2)



5



10

出発化合物 (3.32 g) の DMF (30 ml) 溶液に氷冷下 DIPEA (2.29 ml) を加え、更に臭化ベンジル (2.25 g) を加える。同温で 1 時間半攪拌し、更に室温で 3 時間攪拌する。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的化合物 (4.23 g) を得る。

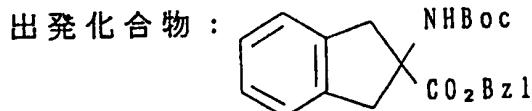
融点 : 107-108 °C

IR (ヌジョール) : 3400, 1735, 1710 cm<sup>-1</sup>

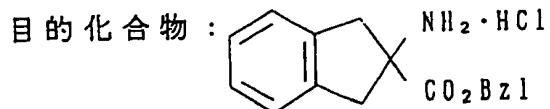
15

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.38 (9H, s), 3.20 and 3.70 (4H, ABq, J=18 Hz), 5.22 (2H, s), 7.20 (4H, s), 7.32 (5H, s)

(3)



20



25

出発化合物 (4.2 g) およびアニソール (4 ml) の混合物に氷冷下 TFA (40 ml) の混合物を加え、同温で 15 分間、室温で 25 分間攪拌する。減圧濃縮後、4N-HCl / Dioxane (5.7 ml) を加えて再

び濃縮する。残渣に I P E を加え、析出した結晶を濾取し、  
目的化合物(3.30g)を得る。

融点：200 ℃（分解）

IR(ヌジョール) : 2760, 2710, 2610, 2590, 2490, 1735,

5 1605, 1510, 1232 cm<sup>-1</sup>

### 製造例 8

(1)

出発化合物：Boc-MePhe-OH

目的化合物：Boc-MePhe-NMe(Bz1)

10 製造例3-(2)と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点：74-75℃

IR(ヌジョール) : 1680, 1645 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.94(s), 1.12(s) and 1.27(s)(9H),

15 2.6-3.1(2H,m), 2.71(3H,s), 2.82(3H,s),

4.2-4.7(2H,m), 4.9-5.4(1H,m), 6.9-7.4(10H,m)

(2)

出発化合物：Boc-MePhe-NMe(Bz1)

目的化合物：HCl·H-MePhe-NMe(Bz1)

20 製造例7-(3)と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

IR(ヌジョール) : 2700, 2450, 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.47(3H,s), 2.51(3H,s), 2.7-3.6(2H,m),

4.40(2H,s), 4.64(1H,dd,J=6Hz and 9Hz),

25 6.9-7.4(10H,m), 9.5(2H,broad s)

製造例 9

(1)

出発化合物 : Boc-MePhe-OH

目的化合物 : Boc-MePhe-OBzl

5 製造例 7 - (2) と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

IR (フィルム) : 1740, 1705, 1690  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 1.28 (9H, s), 2.60 (3H, s), 2.9-3.3 (2H, m),  
4.6-4.9 (1H, m), 5.21 (2H, s), 7.33 (5H, s), 7.44 (5H, s)

10 (2)

出発化合物 : Boc-MePhe-OBzl

目的化合物 : HCl·H-MePhe-OBzl

製造例 7 - (3) と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

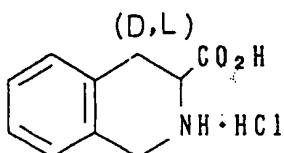
15 IR (ヌジョール) : 2800-2300, 1740  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.59 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J=9Hz and 14Hz),  
3.44 (1H, dd, J=5Hz and 14Hz), 4.36 (1H, dd, J=5Hz and  
9Hz), 5.13 (2H, s), 7.1-7.4 (10H, m), 10.0 (2H, broad s)

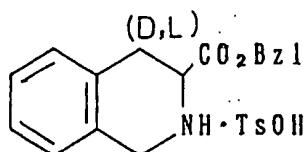
製造例 10

20

出発化合物 :



目的化合物 :



製造例 2 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

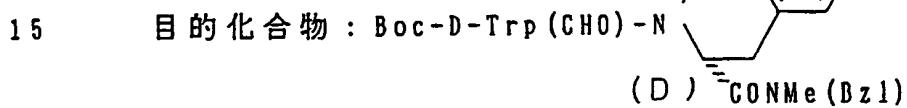
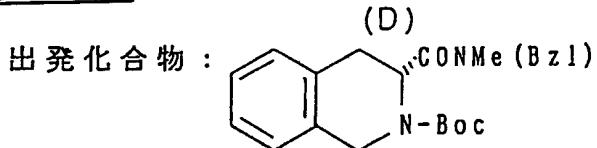
融点 : 98 - 102 ℃ (分解)

IR (ヌジョール) : 1740, 2750, 2650, 2540, 1225,

5 1160 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.33 (3H, s), 3.35 (2H, d, J=6Hz),  
4.6 (2H, broad), 5.18 (2H, s), 6.67 (1H, broad),  
7.03 and 7.57 (4H, ABq, J=8Hz), 7.2 (4H, s),  
7.35 (5H, s), 9.73 (2H, broad)

10 実施例 1



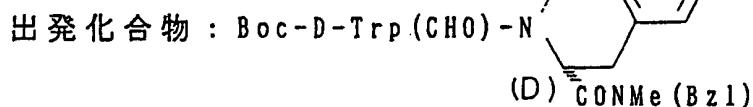
①出発化合物 (695mg) に氷冷下 TFA (11ml) を加え、同温で  
15分間、次いで冰浴を除いて更に20分間攪拌する。減圧  
濃縮し残渣に塩化メチレン (30ml) を加える。希炭酸水素  
20 ナトリウム水溶液を加え中性とした後、有機溶媒層を分取  
し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥する。

②上記①で得た乾燥有機溶媒溶液に Boc-D-Trp (CHO)-OH  
(614mg) 及び HOBT (257mg) を加え、更にWSC·HCl (363mg) を加  
え、2日間攪拌する。この間WSC·HCl (170mg) を加え、NMM を  
25 加えて中性とし、室温下に攪拌する。反応液を水、炭酸水素

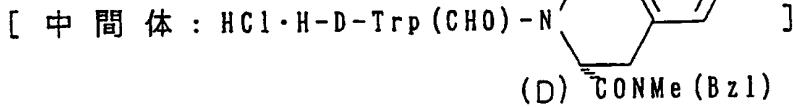
ナトリウム水溶液、希塩酸及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去して目的化合物(1.15g)を得る。

実施例 2

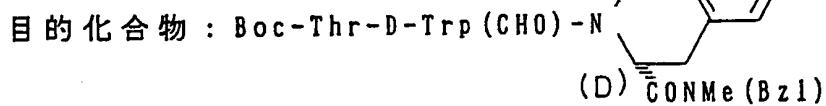
5



10



15



20

①出発化合物(1.15g)にアニソール(1.0ml)を加え、更に氷冷下TFA(20ml)を加えて30分間攪拌する。減圧濃縮後、4N-HCl/DOX(0.9ml)を加えて再び濃縮する。IPEを加えて粉末化し、中間体(1.29g)を得る。

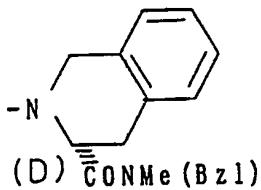
25

②上記①で得られた中間体(1.25g)、Boc-Thr-OH(401mg)及びHOBT(247mg)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、氷冷下WSC(284mg)を加え、2時間攪拌する。この間にトリエチルアミンを加えてpHを3に上げる。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、0.5N-HCl、食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥した

後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(20g)充填のカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム、次いでクロロホルム-メタノール[(100:1)→(100:1.5)]で順次溶出する。目的化合物を含む画分をあわせて溶媒を減圧留去し、目的化合物(1.08g)を得る。

5  
 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.12(s) and 1.21(s)(3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.37(s)  
 and 1.45(s)(9H), 2.8-3.4(7H, m), 3.6(1H, m),  
 3.9-4.9(6H, m), 5.0-5.6(2H, m), 6.6(1H, broad),  
 6.9-7.8(13H, m), 8.3(1H, broad), 8.8(1H, broad)

10

実施例3

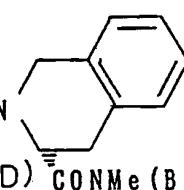
出発化合物 : Boc-Thr-D-Trp(CHO)-N-

(D) C(=O)NMe(Bz1)

15

[中間体 : HCl·H-Thr-D-Trp(CHO)-N-

(D) C(=O)NMe(Bz1)]



目的化合物 : Ac-Thr-D-Trp(CHO)-N-

(D) C(=O)NMe(Bz1)

20

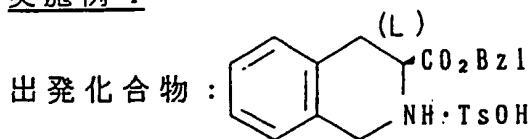
①出発化合物(1.05g)及びアニソール(1.0ml)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、氷冷下4N-HCl/DOX(10ml)を加えて攪拌し、20分後氷浴を除いて更に30分間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、IPEを加えて粉末化して、中間体(864mg)を得る。

25

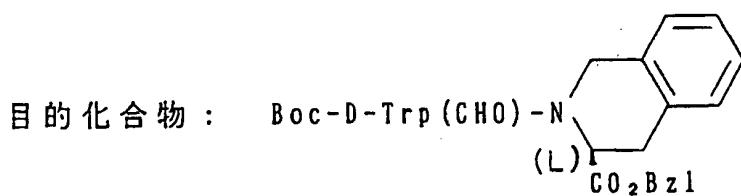
②  $\text{CCl}_4\text{-CO}_2$  で冷却下、上記①で得られた中間体 (864mg) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (276mg) 及び  $\text{Ac}_2\text{O}$  (140mg) を加え、1 時間半反応させる。この間  $\text{Ac}_2\text{O}$  (109mg) を加える。反応液に水を加えて分液し、有機溶媒層を水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸、食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲル (20g) 充填のカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム、次いでクロロホルム-メタノール [ (100:1) → (100:3) ] で順次溶出する。目的化合物を含む画分を減圧濃縮し、IPE を加えて粉末とし、目的化合物 (575mg) を得る。

IR (ヌジョール) : 3300, 1710, 1660 (sh), 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.16 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.03 (3H, s),  
 2.75 - 3.34 (7H, m), 3.4 - 3.7 (1H, m), 4.2 - 4.8 (6H, m),  
 5.0 - 5.6 (2H, m), 6.3 - 6.6 (1H, m), 6.9 - 7.7 (13H, m),  
 8.2 (1H, m), 8.82 (1H, broad)

#### 実施例 4



20



出発化合物 (1.32g)、Boc-D-Trp(CHO)-OH (1.0g) 及び HOBT (406mg) を塩化メチレン (20ml) と DMF (5ml) の混合溶媒

25

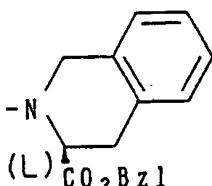
に加え、氷冷下 WSC (513mg) を加える。氷冷下 2 時間攪拌した後、5 ℃にて 3 日間放置する。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出し、希炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸及び食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、目的化合物 (1.76g) を得る。

5  
 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.45(\text{s}) \text{ and } 1.50(\text{s})(9\text{H}), 2.8-3.4(4\text{H}, \text{m}),$   
 $4.1-4.9(2\text{H}, \text{m}), 5.2-5.7(2\text{H}, \text{m}), 6.5(1\text{H}, \text{m}),$   
 $7.0-7.7(9\text{H}, \text{m}), 8.2(1\text{H}, \text{m}), 8.9(1\text{H}, \text{m})$

### 実施例 5

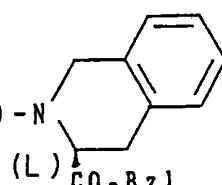
10

出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-N



15

目的化合物 : Boc-Gln-D-Trp(CHO)-N



Boc-Thr-OH の代りに Boc-Gln-OH を用い、実施例 2 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : ~82℃

IR (ヌジョール) : 3300, 1710, 1660, 1170 cm<sup>-1</sup>

20

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.35(\text{s}) \text{ and } 1.43(\text{s})(9\text{H}), 1.9-2.4(4\text{H}, \text{m}),$

$3.0-3.3(4\text{H}, \text{m}), 4.3(3\text{H}, \text{m}), 4.86(\text{s}) \text{ and}$

$5.02(\text{s})(2\text{H}), 5.2-5.5(2\text{H}, \text{m}), 5.8(1\text{H}, \text{m}), 6.3(1\text{H}, \text{m}),$

$6.9-7.4(14\text{H}, \text{m}), 7.6(2\text{H}, \text{m}), 8.1(1\text{H}, \text{m}), 8.92(1\text{H}, \text{s})$

元素分析 : C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·2H<sub>2</sub>O として

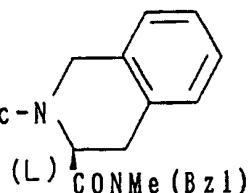
25

計算値 C 62.86, H 6.35, N 9.38

実測値 C 62.49, H 5.73, N 9.11

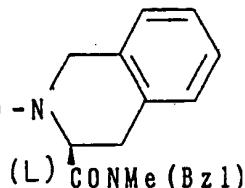
実施例 6

出発化合物 :



5

目的化合物 :



出発化合物 (1.38g) 及びアニソール (2ml) の塩化メチレン (5ml) 溶液に氷冷下 TFA (12ml) を加える。同温にて 15 分間、室温にて 1 時間 15 分攪拌する。減圧濃縮後、4N-HCl /DOX (1.8ml) を加え、再び濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、希炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濃縮後、DMF を加え、更に BOC-D-Trp(CHO)-OH (603mg) および HOBT (246mg) を加える。氷冷下 WSC·HCl (350mg) を加え数時間後室温にもどし室温で一夜攪拌する。この間、Boc-D-Trp(CHO)-OH (603mg) および WSC·HCl (350ml) を加える。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸及び食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲル (40g) 充填のカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。目的化合物を含む画分をあわせて減圧乾固し目的化合物 (1.74g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.40 (s) and 1.48 (s) (9H), 2.8-3.2 (7H, m),

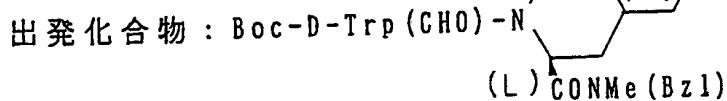
25 4.4-4.8 (4H, m), 5.0-5.6 (2H, m), 6.4 (1H, broad),

6.9-7.8 (14H, m), 8.3 (1H, broad), 9.84 (1H, broad)

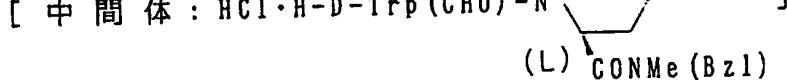
### 実施例 7

(1)

5



10



15

15

①出発化合物 (856mg) およびアニソール (1ml) に氷冷下 TFA (20ml) を加え、同温で 15 分間、次いで室温でさらに数分攪拌する。減圧濃縮後、4N-HCl/DOX (0.7ml) を加えて再び濃縮する。IPE を加えて粉末化し、中間体 (718mg) を得た。

20

②上記①で得られた中間体 (718mg) , Boc-Gln-OH (344mg) 及びHOBT (189mg) をDMF (15ml) に溶解し、氷冷下 WSC (224mg) を加える。同温で 2 時間、次いで室温で 1 時間攪拌する。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸、及び食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲル

25

(30g)充填のカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム、次いでクロロホルム-メタノール [(100:1.5) → (100:2.5)] で順次溶出する。目的化合物を含む画分を減圧濃縮し、IPE を加えて粉末とし、目的化合物 (896mg) を得る。

5

融点 : ~110 °C

IR (ヌジョール, δ) : 3300-3200, 1710, 1660(sh),

1640 cm<sup>-1</sup>NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.40 (9H, s), 1.9-2.3 (4H, m), 2.8-3.2 (7H, m),

10

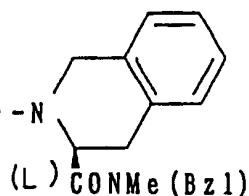
4.1-4.7 (4H, m), 5.1 (1H, m), 5.5-5.9 (2H, m), 6.5

(1H, broad), 6.9-7.5 (9H, m), 7.23 (5H, s), 8.2 (1H, broad), 8.83 (1H, broad)

実施例 8

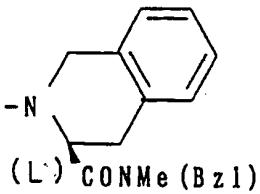
15

出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-N-



20

目的化合物 : Boc-Thr-D-Trp(CHO)-N-



Boc-Gln-OH の代り Boc-Thr-OH を用い、実施例 7 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.03 (3H, d, J=7Hz), 1.38 (9H, s),

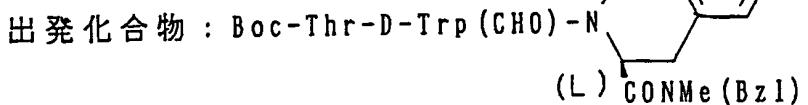
25

2.65-3.2 (7H, m), 3.7-4.1 (3H, m), 4.3-4.8 (4H, m),

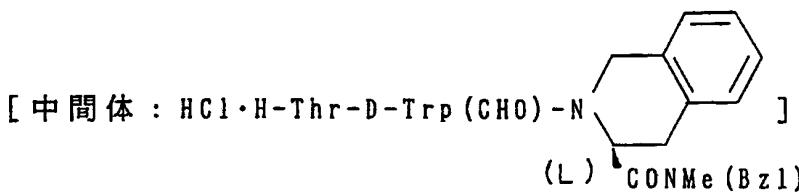
5.15-5.4 (2H, m), 6.33 (1H, d, J=7Hz), 6.8-7.7 (14H, m),  
8.2 (1H, m), 9.1 (1H, broad)

### 実施例 9

5



10



15

①出発化合物 (0.88g) とアニソール (1.0ml) の混合物に氷冷下 TFA (20ml) を加え、同温で 17 分間、更に室温で 1 時間 15 分攪拌する。減圧濃縮後、4N-HCl/DOX (0.65ml) を加えて再び濃縮する。IPEを加えて粉末化し、濾取後 IPE で洗浄し、乾燥して中間体 (682mg) を得る。

20

②上記①で得られた中間体 (682mg) に氷冷下 DIPEA (279mg) を加え、更に AcCl (85mg) の塩化メチレン (0.85ml) 溶液を加える。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸及び食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲル (25g) 充填のカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホ

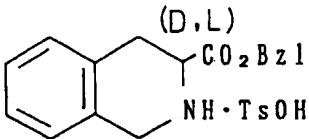
25

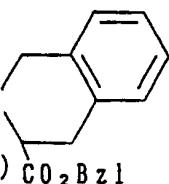
ルム、次いでクロロホルム-メタノール(100:2.5)で溶出す  
る。目的化合物を含む画分を合わせ濃縮し、IPEで粉末化し  
て目的化合物(522mg)を得る。

IR(ヌジョール) : 3300, 1710, 1640(sh), 1630 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.90(d) and 1.00(d)(3H, J=7Hz),  
1.87(3H, s), 2.6-3.2(7H, m), 3.7-4.1(2H, m),  
4.1-5.9(6H, m), 5.2(1H, m), 6.8-7.5(14H, m),  
7.7(1H, m), 8.1(1H, d, J=8Hz), 9.05(1H, broad)

#### 実施例10

出発化合物 : 

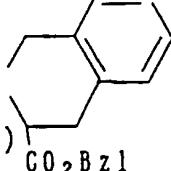
目的化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-N

15

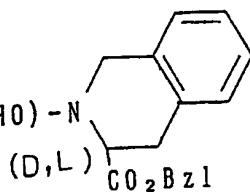
実施例4と同様にして、出発化合物より目的化合物を得  
る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.19(s) and 1.36(s)(9H), 3.1(4H, m),  
4.15-4.75(2H, m), 4.94(s) and 4.96(s)(2H), 5.1-5.6  
20 (2H, m), 6.4-6.8(1H, m), 6.9-7.5(13H, m), 8.7(1H, m),  
8.3(1H, broad), 8.85(1H, broad)

#### 実施例11

出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-N

25



5 Boc-Thr-OHの代りにBoc-Gln-OHを用い、実施例2と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : 90 - 107 °C

IR (ヌジョール) : 3300, 1740 (sh), 1710, 1660 cm<sup>-1</sup>

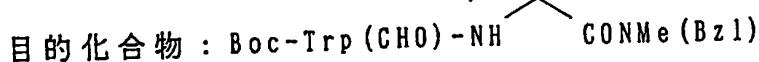
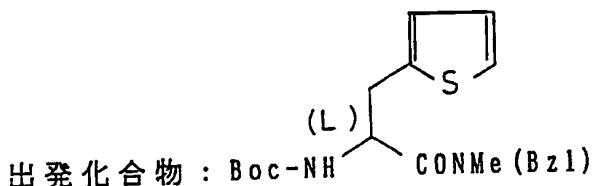
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.34 (s) and 1.40 (s) (9H), 1.78 - 2.4 (4H, m), 3.0 - 3.4 (4H, m), 4.0 - 4.6 (2H, m), 4.7 - 5.58 (3H, m), 5.7 - 6.35 (3H, m), 6.9 - 7.45 (13H, m), 7.5 - 7.8 (3H, m), 8.2 (1H, m), 9.0 (1H, broad)

元素分析 : C<sub>39</sub> H<sub>43</sub> N<sub>5</sub> O<sub>8</sub> として

計算値 C 65.99, H 6.11, N 9.87

実測値 C 64.94, H 6.27, N 9.39

### 15 実施例12



20 実施例1と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

25 融点 : 86 - 88 °C

IR (ヌジョール) : 3300, 1710, 1665, 1620, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.29 (9H, s), 2.74 (s) and 2.92 (s) (3H),

2.8-3.2 (4H, m), 4.1-4.7 (3H, m), 4.8-5.2 (1H, m),

6.7-7.4 (11H, m), 7.45-8.8 (2H, m), 8.1 (1H, broad),

8.5-8.8 (1H, m), 9.35 (1H, broad)

5

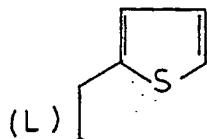
元素分析 : C<sub>32</sub> H<sub>36</sub> N<sub>4</sub> O<sub>5</sub> S として

計算値 C 65.29, H 6.16, N 9.52, S 5.45

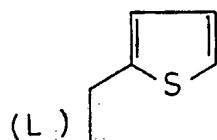
実測値 C 65.11, H 6.09, N 9.10, S 5.44

### 実施例 13

10



出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-NH CONMe(Bz1)



15

目的化合物 : Boc-Thr-D-Trp(CHO)-NH CONMe(Bz1)

Boc-Gln-OHの代りにBoc-Thr-OHを用い、実施例7と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.89 (3H, d, J=6Hz), 1.34 (9H, s), 2.77 and

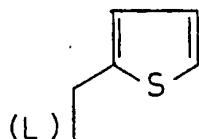
2.89 (3H, s), 2.7-3.4 (4H, m), 3.6-4.0 (2H, m), 4.2-5.1

20

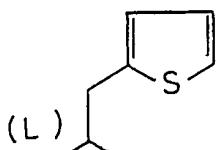
(5H, m), 6.26 (1H, m), 6.7-7.8 (13H, m), 8.1 (1H, m), 8.65  
(1H, m), 9.3 (1H, m)

### 実施例 14

25



出発化合物 : Boc-Thr-D-Trp(CHO)-NH CONMe(Bz1)



目的化合物 : Ac-Thr-D-Trp(CHO)-NH CONMe(Bz1)

実施例 9 と同様にして、出発化合物より、目的化合物を得  
る。

融点 : 191 - 192 ℃

IR (ヌジョール) : 3300, 1710, 1660(sh), 1645(sh),

1630, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.79 (3H, d, J=6Hz), 1.86 (3H, s), 2.77 (s)  
and 2.89 (s) (3H), 2.75-3.3 (4H, m), 3.6-3.9 (1H, m),  
3.96-4.3 (1H, m), 4.38-5.1 (5H, m), 6.7-7.8 (13H, m),  
7.95-8.25 (2H, m), 8.55-8.8 (1H, m), 9.2 (1H, broad)

元素分析 : C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S·½H<sub>2</sub>O として

計算値 C 61.84, H 6.13, N 10.92

実測値 C 62.12, H 5.96, N 10.76

### 実施例 15

出発化合物 : TsOH·H-Tyr-OBz1

目的化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-Tyr-OBz1

実施例 4 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得  
る。

融点 : ~167 ℃

IR (ヌジョール) : 3480, 3320, 1720, 1690, 1655, 1545,

1530 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.29 (9H, s), 2.6-3.2 (4H, m), 4.2-4.7  
(2H, m), 5.12 (2H, s), 6.64 (2H, d, J=8Hz), 6.7-7.0

(1H, m), 7.03 (2H, d, J=8Hz), 7.3-7.9 (9H, m), 8.0-8.3  
(1H, m), 8.4-8.6 (1H, m), 9.22 (1H, s), 9.4 (1H, broad)

元素分析 : C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>Oとして

計算値 C 63.76, H 6.32, N 6.76

5 実測値 C 63.97, H 6.04, N 6.80

### 実施例16

出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-Tyr-OBzI

目的化合物 : HCl·H-D-Trp(CHO)-Tyr-OBzI

実施例2①と同様にして、出発化合物より目的化合物を得  
10 る。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.6-3.2 (4H, m), 4.0-4.3 (1H, m), 4.4-4.7  
(1H, m), 5.13 (2H, s), 6.67 (2H, d, J=8Hz), 7.03 (2H, d,  
J=8Hz), 7.2-7.5 (7H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.1-8.5  
(4H, broad), 9.2-9.5 (2H, m), 9.40 (1H, s)

15 実施例17

出発化合物 : HCl·H-D-Trp(CHO)-Tyr-OBzI

目的化合物 : Boc-Gln-D-Trp(CHO)-Tyr-OBzI

Boc-Thr-OHの代りにBoc-Gln-OHを用い、実施例2②と同様  
にして、出発化合物より目的化合物を得る。

20 融点 : ~203 °C (分解)

IR(ヌジョール) : 3310, 1695, 1680, 1645, 1515 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.32 (9H, s), 1.5-2.1 (4H, m), 2.7-3.1  
(4H, m), 3.7-4.1 (1H, m), 4.3-4.9 (2H, m), 5.09 (2H, s),  
6.63 (2H, d, J=8Hz), 6.7-6.9 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=8Hz),  
7.1-7.7 (11H, m), 7.8-8.3 (2H, m), 8.5-8.7 (1H, m),

9.20 (1H, s), 9.3 (1H, broad)

元素分析 : C<sub>38</sub> H<sub>43</sub> N<sub>5</sub> O<sub>9</sub> · 3/4 H<sub>2</sub>O として

実測値 C 62.76, H 6.17, N 9.63

計算値 C 62.76, H 6.03, N 9.72

5

### 実施例 18

出発化合物 : TsOH · H-D-Phe-OBzI

目的化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-D-Phe-OBzI

実施例 4 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

10

融点 : ~146 ℃ (分解)

IR (ヌジョール) : 3350, 1725, 1680, 1660, 1525 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.26 (9H, s), 2.7-3.2 (4H, m), 4.1-4.8  
(2H, m), 5.10 (2H, s), 6.8-7.1 (1H, m), 7.2-7.5 (2H, m),  
7.25 (5H, s), 7.35 (5H, s), 7.5-7.8 (2H, m), 8.2 (1H,  
broad), 8.50 (1H, broad d, J=9Hz), 9.4 (1H, broad)

15

元素分析 : C<sub>33</sub> H<sub>35</sub> N<sub>3</sub> O<sub>6</sub> として

実測値 C 69.58, H 6.19, N 7.38

計算値 C 69.99, H 6.53, N 7.45

### 実施例 19

20

出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-D-Phe-OBzI

目的化合物 : HCl · H-D-Trp(CHO)-D-Phe-OBzI

実施例 2 ①と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

IR (ヌジョール) : 1710, 1675, 1550 cm<sup>-1</sup>

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.9-3.5 (2H, m), 3.09 (2H, d, J=7Hz), 4.0-4.4

(1H, m), 4.66 (1H, q, J=7Hz), 5.09 (2H, s), 7.1-7.5  
 (2H, m), 7.28 (5H, s), 7.32 (5H, s), 7.72 (1H, s), 7.8-8.1  
 (1H, m), 8.1-8.4 (1H, m), 8.42 (3H, broad s), 9.4 (1H,  
 broad), 9.41 (1H, broad d, J=7Hz)

5

実施例 20

出発化合物 : HCl·H-D-Trp(CHO)-D-Phe-OBzI

目的化合物 : Boc-Gln-D-Trp(CHO)-D-Phe-OBzI

Boc-Thr-OHの代りにBoc-Gln-OHを用い、実施例2②と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

10

融点 : 208 - 209 °C

IR(ヌジョール) : 3310, 1720, 1690, 1650(broad).

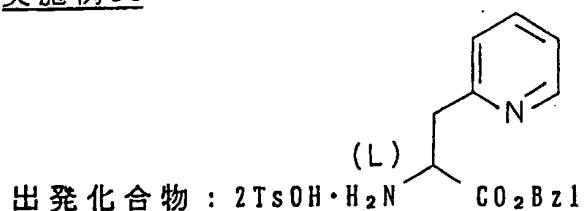
1525 cm<sup>-1</sup>

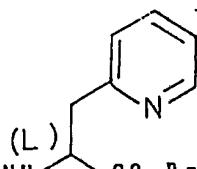
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.34 (9H, s), 1.4-2.1 (4H, m), 2.8-3.2  
 (4H, m), 3.7-4.1 (1H, m), 4.4-4.8 (2H, m), 5.07 (2H, s),  
 15 6.6-7.0 (2H, m), 7.1-7.5 (3H, m), 7.27 (5H, s), 7.34  
 (5H, s), 7.5-7.8 (2H, m), 7.9-8.3 (2H, m), 8.4-8.7  
 (1H, m), 9.3 (1H, broad)

元素分析 : C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>として

計算値 C 65.41, H 6.21, N 10.04

20 実測値 C 66.00, H 6.24, N 10.25

実施例 21



目的化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-NH-CO<sub>2</sub>Bzl

実施例 4 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得  
る。

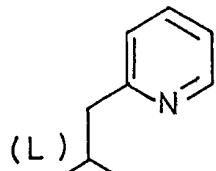
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.28(9H, s), 2.80(2H, m), 3.20(2H, m),  
4.30(1H, m), 4.88(1H, q, J=6Hz), 6.90(1H, d, J=6Hz),  
7.37(5H, s), 7.2-7.85(12H, m), 8.18(1H, broad),  
8.4-8.7(2H, m), 9.40(1H, broad)

元素分析 : C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> として

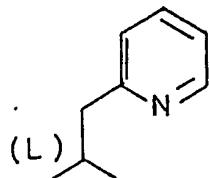
計算値 C 67.35, H 6.00, N 9.82

実測値 C 66.31, H 5.60, N 9.59

### 実施例 22



出発化合物 : BOC-D-Trp(CHO)-NH-CO<sub>2</sub>Bzl



目的化合物 : 2HCl·H-D-Trp(CHO)-NH-CO<sub>2</sub>Bzl

実施例 2 ① と同様にして、出発化合物より目的化合物を得  
る。

融点 : 217 ℃ (分解)

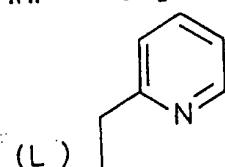
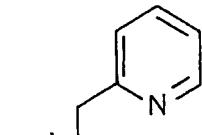
IR(ヌジョール) : 3130, 2700-2500, 1740, 1715(sh),  
1700(sh), 1690 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.15(2H, m), 3.65(2H, m), 4.13(1H, m),

4.95 (1H, m), 5.21 (2H, s), 7.45 (5H, s), 7.72 (1H, s), 7.8-  
8.9 (8H, m), 9.48 (1H, broad s), 9.90 (1H, d, J=8Hz), 10.9  
(3H, broad s)

実施例 23

5

出発化合物 :  $2\text{HCl}\cdot\text{H-D-Trp(CHO)-NH-CO}_2\text{Bzl}$ 目的化合物 :  $\text{Boc-Gln-D-Trp(CHO)-NH-CO}_2\text{Bzl}$ 

10

Boc-Thr-OHの代りにBoc-Gln-OHを用い、実施例2②と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : 161 - 162 ℃

IR (ヌジョール) : 3330, 1720, 1690, 1640 cm<sup>-1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.31 (9H, s), 1.6 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.83

15

(2H, m), 3.15 (2H, m), 3.95 (1H, m), 4.7 (2H, m), 5.11

(2H, s), 6.75 (2H, m), 7.1-7.7 (8H, m), 7.35 (5H, s), 8.1

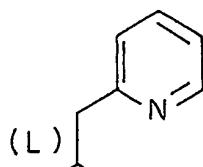
(2H, m), 8.48 (1H, m), 8.7 (1H, m), 9.28 (1H, m)

元素分析 : C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>として

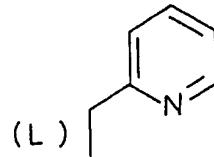
計算値 C 63.60, H 6.06, N 12.03

20

実測値 C 62.83, H 5.78, N 11.78

実施例 24出発化合物 :  $\text{BOC-Gln-D-Trp(CHO)-NH-CO}_2\text{Bzl}$ 

25



目的化合物 : 2HCl·H-Gln-D-Trp(CHO)-NH-CO<sub>2</sub>Bz1

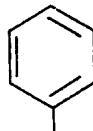
実施例 2 ①と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

5 IR (ヌジョール) : 3450-3200, 2750-2600, 1740,  
1710(sh), 1695, 1670 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.7-2.1 (4H, m), 2.8-3.2 (2H, m), 3.6-4.1  
(3H, m), 4.4-4.7 (1H, m), 4.9-5.2 (1H, m), 5.18 (2H, s),  
6.8-7.0 (2H, m), 7.32 (5H, s), 7.3-8.7 (12H, m), 8.83  
(1H, d, J=6Hz), 9.11 (2H, m), 9.40 (1H, broad)

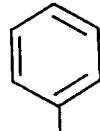
10

### 実施例 25



出発化合物 : TsOH·H<sub>2</sub>N-CH-CO<sub>2</sub>Bz1  
(L)

15



目的化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-NH-CH-CO<sub>2</sub>Bz1  
(L)

20

実施例 4 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : 144 - 145 ℃

IR (ヌジョール) : 3450, 1740, 1715, 1690, 1650 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.41 (9H, s), 3.18 (2H, d, J=6Hz), 4.45-4.8  
(1H, m), 5.12 (2H, s), 5.58 (1H, d, J=6Hz), 5.25

25

(1H, d, J=6Hz), 6.9-7.8 (15H, m), 8.1-8.5 (1H, m),

8.85 (1H, broad)

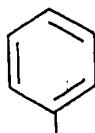
元素分析 : C<sub>32</sub> H<sub>33</sub> N<sub>3</sub> O<sub>6</sub> として

計算値 C 69.17, H 5.99, N 7.56

実測値 C 69.15, H 6.04, N 7.53

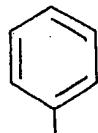
5

実施例 26



出発化合物 : BOC-D-Trp(CHO)-HN-CH-CO<sub>2</sub>Bz1  
(L)

10



目的化合物 : BOC-Gln-D-Trp(CHO)-HN-CH-CO<sub>2</sub>Bz1  
(L)

実施例 7 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

15

融点 : 194 - 195 ℃ (分解)

IR (ヌジョール) : 3430 (Sh), 3310, 3200 (Sh), 1710,  
1690, 1660 (Sh), 1640, 1530, 1170 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.32 (9H, s), 1.47-2.17 (4H, m), 2.9-3.1  
(2H, m), 3.7-4.2 (1H, m), 4.73-5.1 (1H, m), 5.18 (2H, s),  
5.56 (1H, d, J=7Hz), 6.7-7.0 (2H, m), 7.1-7.8 (15H, m),  
8.0-8.3 (1H, m), 9.1 (1H, d, J=7Hz), 9.3 (1H, broad)

20

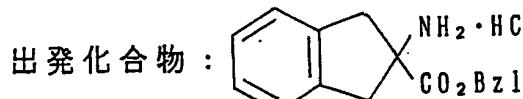
元素分析 : C<sub>37</sub> H<sub>41</sub> N<sub>5</sub> O<sub>8</sub> として

計算値 C 65.00, H 6.04, N 10.24

実測値 C 63.92, H 5.89, N 10.28

25

実施例 27



5      目的化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-NH-CO<sub>2</sub>Bzl

実施例 4 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得  
る。

融点 : 164 - 165 ℃

IR (ヌジョール) : 3400, 3320, 1730, 1700, 1655 cm<sup>-1</sup>

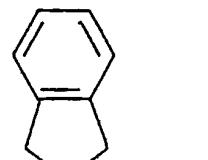
10      NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.35 (9H, s), 2.95-3.91 (6H, m), 4.0-4.6  
(1H, m), 5.18 (2H, s), 6.65 (1H, m), 7.2-7.7 (5H, m), 7.15  
(4H, s), 7.32 (5H, s), 8.3 (1H, broad), 8.9 (1H, broad)

元素分析 : C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> として

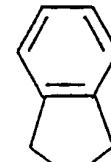
計算値 C 70.21, H 6.06, N 7.22

15      実測値 C 70.23, H 6.17, N 7.17

### 実施例 28



出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-NH-CO<sub>2</sub>Bzl



20      目的化合物 : Boc-Gln-D-Trp(CHO)-NH-CO<sub>2</sub>Bzl

実施例 2 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得  
る。

25      融点 : 162 - 164 ℃

IR (ヌジョール) : 3300, 1740 (sh), 1710, 1680 (sh),

1660 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.31 (9H, s), 1.5-2.1 (4H, m), 2.8-4.1  
 (6H, m), 4.5-4.9 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.6-7.0 (2H, m),  
 7.1-7.8 (5H, m), 7.22 (4H, s), 7.36 (5H, s), 8.0-8.4  
 (2H, m), 8.8 (1H, broad), 9.3 (1H, broad)

元素分析 : C<sub>39</sub> H<sub>43</sub> N<sub>5</sub> O<sub>6</sub> として

計算値 C 65.99, H 6.1, N 9.87

実測値 C 65.00, H 6.2, N 9.44

#### 10 実施例 29

出発化合物 : HCl·H-MePhe-NMe (Bz1)

目的化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-MePhe-NMe (Bz1)

Boc-Thr-OHの代りにBoc-D-Trp(CHO)-OHを用い、実施例2

②と同様にして、出発化合物より、目的化合物を得る。

15 融点 : 76-78°C

IR (ヌジョール) : 3530, 3220, 1710, 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.24 (9H, s), 2.5-3.2 (4H, m), 2.81 (3H, s),  
 2.93 (3H, s), 4.2-4.8 (3H, m), 5.5-5.8 (1H, m), 6.8-7.7  
 (15H, m), 8.1 (1H, broad), 9.3 (1H, broad)

#### 20 実施例 30

出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-MePhe-NMe (Bz1)

目的化合物 :

Boc-Thr-D-Trp(CHO)-MePhe-NMe (Bz1)

実施例2と同様にして、出発化合物より目的化合物を得

る。

融点 : 70-85℃

IR (ヌジョール) : 3400 (broad), 1710, 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.87 (3H, broad d, J=6Hz), 1.29 (s) and  
 1.34 (s) (9H), 2.5-3.2 (4H, m), 2.70 (s) and 2.74 (s)  
 (3H), 2.92 (3H, s), 3.5-4.1 (2H, m), 4.2-5.0 (4H, m),  
 5.4-5.7 (1H, m), 5.9-6.3 (1H, m), 6.8-7.6 (14H, m),  
 7.8-8.3 (2H, m), 9.2 (1H, broad)

5

### 実施例31

出発化合物 :

10

Boc-Thr-D-Trp(CHO)-MePhe-NMeBz1

目的化合物 :

Ac-Thr-D-Trp(CHO)-MePhe-NMeBz1

実施例3と同様にして、出発化合物より目的化合物を得  
 る。

15

融点 : 85-90℃

IR (ヌジョール) : 3320 (broad), 1710, 1640 (broad) cm<sup>-1</sup>

20

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.85 (3H, d, J=6Hz), 1.80 (s) and 1.87 (s)

(3H), 2.5-3.2 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.6-4.0  
 (1H, m), 4.0-4.35 (2H, m), 4.35-5.1 (3H, m), 5.5-5.8  
 (1H, m), 6.8-7.8 (15H, m), 7.9-8.3 (2H, m), 9.3 (broad s)

元素分析 : C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·¾H<sub>2</sub>O として

計算値 C 66.19, H 6.56, N 10.72

実測値 C 66.05, H 6.28, N 10.49

### 実施例32

25

出発化合物 : HCl·H-MePhe-OBz1

目的化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-MePhe-OBzl

実施例 4 と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : 105 - 107 ℃

5 IR (ヌジョール) : 3400, 1725, 1715, 1690, 1640,

1520 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.30 (9H, s), 2.5-3.4 (4H, m), 2.85 (3H, s),  
4.4-4.8 (1H, m), 4.9-5.4 (1H, m), 5.17 (2H, s), 7.0-7.7  
(5H, m), 7.25 (5H, s), 7.38 (5H, s), 7.9-8.4 (1H, m),  
9.4 (1H, broad).

10

元素分析 : C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>として

計算値 C 69.97, H 6.39, N 7.20

実測値 C 70.11, H 6.46, N 7.18

### 実施例 33

15 出発化合物 : Boc-D-Trp(CHO)-MePhe-OBzl

目的化合物 : HCl·H-D-Trp(CHO)-MePhe-OBzl

実施例 2 ①と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

IR (ヌジョール) : 3400 (broad), 1740, 1710, 1660 cm<sup>-1</sup>

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.5-3.5 (4H, m), 2.90 (3H, s), 4.5-4.8  
(1H, m), 5.0-5.4 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.0-7.8 (4H, m),  
7.27 (5H, s), 7.38 (5H, s), 8.1-8.4 (1H, m), 8.5 (3H,  
broad s), 9.4 (1H, broad)

### 実施例 34

25 出発化合物 : HCl·H-D-Trp(CHO)-MePhe-OBzl

目的化合物 : Boc-Gln-D-Trp(CHO)-MePhe-OBzl

Boc-Thr-OHの代りにBoc-Gln-OHを用い、実施例2②と同様にして、出発化合物より目的化合物を得る。

融点 : 87-90°C

5 IR(ヌジョール) : 3250, 1740, 1710, 1660, 1640, cm<sup>-1</sup>

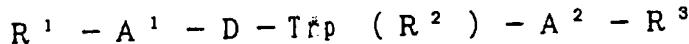
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.34(9H, s), 1.5-2.1(4H, m), 2.5-3.4  
(4H, m), 2.81(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.8-5.4(2H, m),  
5.16(2H, s), 6.75(2H, broad s), 7.0-7.7(5H, m), 7.24  
(5H, s), 7.38(5H, s), 8.0-8.4(2H, m), 9.3(1H, broad)

#### 10 産業上の利用可能性

この発明は以上の様に構成されており、ここに提供される新規ペプチド化合物は、タキキニン拮抗作用、特にサブスタンスP拮抗作用、ニューロキニンA拮抗作用、ニューロキニンB拮抗作用などの薬理活性を有しているため、ヒトまたは動物におけるタキキニン介在性疾患、例えば、喘息、気管支炎、鼻炎、咳、喀痰などの呼吸器疾患；結膜炎、春季カタルなどの眼疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、その他の湿疹様皮膚炎などの皮膚疾患；慢性関節リウマチ、変形性関節炎などの炎症性疾患；疼痛（例えば、片頭痛、頭痛、歯痛、癌性疼痛、背痛等）などの治療または予防に有用な手段が提供される。

請　　求　　の　　範　　囲

(1) 式 :



[式中、

5  $R^1$  は水素またはアミノ保護基、

$R^2$  はアミノ保護基、

$R^3$  はアル低級アルコキシ基またはN-(低級)

アルキル基またはN-(低級)アルキルアミノ基、

10  $A^1$  は単結合または1個のアミノ酸残基、 $A^2$  は  
Phe以外の1個のアミノ酸残基

をそれぞれ意味する]

で示される化合物またはその塩。

(2) 式 :



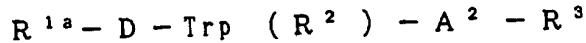
[式中、 $A^2$ ,  $R^3$  は前と同じ意味]

で示される化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体  
またはそれらの塩に、式 :



20 [式中、 $R^{1a}$  はアミノ保護基、 $R^2$  は前と同じ意味]

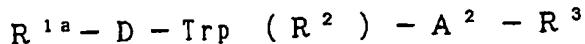
で示される化合物またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体  
またはそれらの塩を反応させて、式 :



[式中、 $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

25 で示される化合物またはその塩を製造する方法。

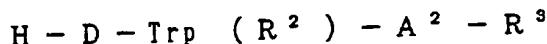
( 3 ) 式 :



[ 式中、  $R^{1a}$  ,  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $A^2$  は前と同じ意味 ]

で示される化合物またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に

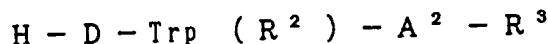
5 付すことにより、式 :



[ 式中、  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $A^2$  は前と同じ意味 ]

で示される化合物またはその塩を製造する方法。

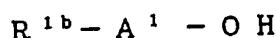
( 4 ) 式 :



[ 式中、  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $A^2$  は前と同じ意味 ]

で示される化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体

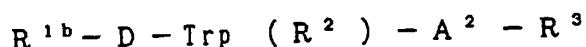
またはそれらの塩に、式 :



15 [ 式中、  $R^{1b}$  はアミノ保護基、  $A^1$  は前と同じ意味 ]

で示される化合物またはカルボキシ基におけるその反応性誘

導体またはそれらの塩を反応させることにより、式 :



[ 式中、  $R^{1b}$  ,  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $A^2$  は前と同じ意味 ]

20 で示される化合物またはその塩を製造する方法。

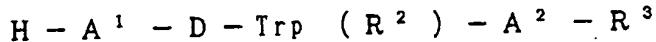
( 5 ) 式 :



[ 式中、  $R^{1b}$  ,  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $A^1$  ,  $A^2$  は前と同じ意  
味 ]

25 で示される化合物またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に

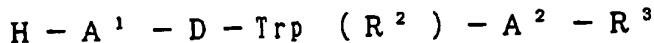
付すことにより、式：



[式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

で示される化合物またはその塩を製造する方法。

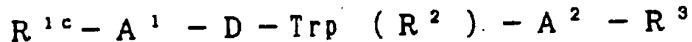
5 (6) 式：



[式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

で示される化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体  
またはそれらの塩をアミノ保護基の導入反応に付すことによ

10 り、式：



[式中、 $R^{1c}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  は前と同じ意  
味]

で示される化合物またはその塩を製造する方法。

15 (7) 式：

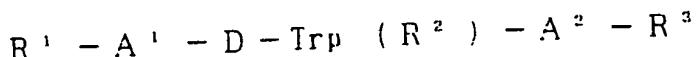


[式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  は前と同じ意  
味]

で示される化合物またはその塩を有効成分とし、医薬として  
20 許容される担体と共に含有することを特徴とするタキキニン  
拮抗剤。

補正された請求の範囲  
[1991年6月21日(21.06.91)国際事務局受理;出願当初の請求の範囲1は補正された;他の請求の範囲は変更なし。(3頁)]

(1) (補正後) 式:



[式中、

$R^1$  は水素またはアミノ保護基、

$R^2$  はアミノ保護基、

$R^3$  はアル低級アルコキシ基または  $N -$  (低級)

アルキル- $N$ -アル (低級) アルキルアミノ

基、

$A^1$  は単結合または 1 個のアミノ酸残基、 $A^2$  は

Phe 以外の 1 個のアミノ酸残基

をそれぞれ意味する]

で示される化合物またはその塩。

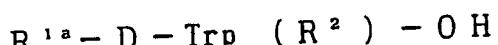
(2) 式:



[式中、 $A^2$ ,  $R^3$  は前と同じ意味]

で示される化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体

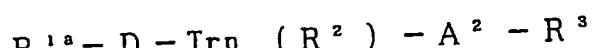
またはそれらの塩に、式:



[式中、 $R^{1a}$  はアミノ保護基、 $R^2$  は前と同じ意味]

で示される化合物またはカルボキシ基におけるその反応性誘

導体またはそれらの塩を反応させて、式:



[式中、 $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

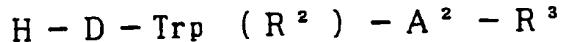
で示される化合物またはその塩を製造する方法。

(3) 式 :



[式中、 $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

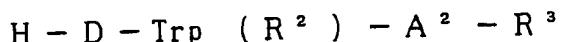
で示される化合物またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより、式：



[式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

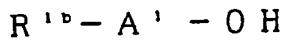
で示される化合物またはその塩を製造する方法。

(4) 式 :



[式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

で示される化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩に、式：



[式中、 $R^{1b}$  はアミノ保護基、 $A^1$  は前と同じ意味]

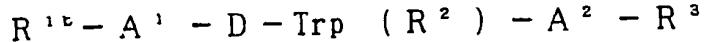
で示される化合物またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩を反応させることにより、式：



[式中、 $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

で示される化合物またはその塩を製造する方法。

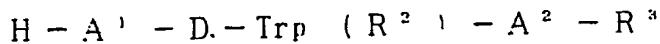
(5) 式 :



[式中、 $R^{1c}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  は前と同じ意味]

で示される化合物またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に

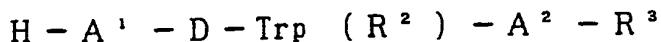
付すことにより、式：



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ は前と同じ意味]

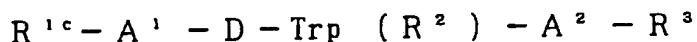
で示される化合物またはその塩を製造する方法。

(6) 式：



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ は前と同じ意味]

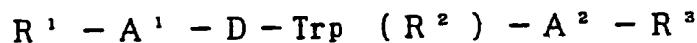
で示される化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体  
またはそれらの塩をアミノ保護基の導入反応に付すことによ  
り、式：



[式中、 $R^{1c}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ は前と同じ意  
味]

で示される化合物またはその塩を製造する方法。

(7) 式：



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ は前と同じ意  
味]

で示される化合物またはその塩を有効成分とし、医薬として  
許容される担体と共に含有することを特徴とするタキキニン  
拮抗剤。

## 条約第19条に基づく説明書

請求の範囲（1）において R<sup>3</sup> の意味を訂正した。

これは単なる誤記の訂正であり、明細書第2頁第14～15行、同第12頁第16～21行、同第15頁第4～7行の各記載によって裏付けられる。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP91/00167

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl<sup>5</sup> C07K5/06, 5/08, A61K37/02

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07K5/00, A61K37/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>	

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup>

Category <sup>10</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	JP, A, 1-287095 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), November 17, 1989 (17. 11. 89), Lower right column, page 8 to upper right column, page 9 & EP, A, 333174	1-7

### \* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "a" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

April 10, 1991 (10. 04. 91)

Date of Mailing of this International Search Report

April 30, 1991 (30. 04. 91)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

## 国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/00167

## I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類(IPC)

Int CL<sup>5</sup>

C07K5/06, 5/08, A61K37/02

## II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPC	C07K5/00, A61K37/00

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

## III. 関連する技術に関する文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 1-287095 (藤沢薬品工業株式会社), 17. 11月. 1989 (17. 11. 89), 第8頁右下欄-第9頁右上欄 & EP, A, 333174	1-7

## ※引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に亘及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の  
 日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出  
 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解  
 のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新  
 規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の  
 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進  
 步性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリーの文献

## IV. 認証

国際調査を完了した日

10. 04. 91

国際調査報告の発送日

30.04.91

国際調査機関

日本国特許庁 (ISA/JP)

権限のある職員

4 H 8 3 1 8

特許庁審査官

前田憲彦

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**